

硫黄官能基を機軸とするピアリール型軸不斉配位子の合成と不斉付加反応

著者	初田 良太
号	2400
発行年	1999
URL	http://hdl.handle.net/10097/7673

氏名	はつだ りょうた 初 田 良 太
授与学位	博士（工学）
学位授与年月日	平成11年9月8日
学位授与の根拠法規	学位規則第4条第1項
研究科、専攻の名称	東北大学大学院工学研究科（博士課程）生物工学専攻
学位論文題目	硫黄官能基を機軸とするピアリール型軸不斉配位子の合成と 不斉付加反応
指導教官	東北大学教授 加藤 紀元
論文審査委員	主査 東北大学教授 加藤 紀元 東北大学教授 宮野 壮太郎 東北大学教授 井上 祥雄 東北大学助教授 小杉 紘史

論文内容要旨

第1章 緒言

有機化学ではそれぞれの分野で様々な研究が行われているが、いずれの分野においても光学活性化合物に対する需要がますます高くなってきている。工業分野においては機能性材料に代表されるような用途において、今までの材料にはない性質と付加価値を与えるため、光学活性体が利用されるようになってきている。即ち、より効率の良い、純度の高い光学活性体の需要は益々高まることが予想され、その合成法の開発は有機化学における課題としてさらに重要性が増すと見える。

光学活性体の合成法として様々な方法があるが、中でも触媒的不斉反応は不斉源が触媒量ですむため、不斉中心の構築を効率的に行うことができる利点がある。工業的な観点からこれらの光学活性体の合成法を見た場合、高価な不斉源が微量ですみ、また大量合成にも向くことから触媒的不斉合成が最も望ましい。

このような不斉反応に用いられる不斉触媒は、遷移金属とそれを取り巻く配位子からなり、触媒の性能を左右する要因としては、用いる遷移金属と同様にそれと組み合わせる不斉配位子が重要である。配位子は不斉触媒反応に対して最も適切なものが探索されるが、その中でも軸不斉ビナフタレン化合物は様々な不斉反応において高い不斉識別能を示している。しかし、過去に報告されたビナフタレン型配位子の不斉反応への応用の大半はその2位、2'位にリン原子を有するものである。しかし、硫黄原子、窒素原子は報告例は少ないものの、遷移金属に対する配位能力の点では十分であり、またビナフタレン骨格自身の有効性も考えあわせると、これらヘテロ原子を有する化合物を配位子とする不斉反応は高い選択性を示すことが十分に期待される。それだけに、研究の余地は大きく今後の展開に興味を持てる。

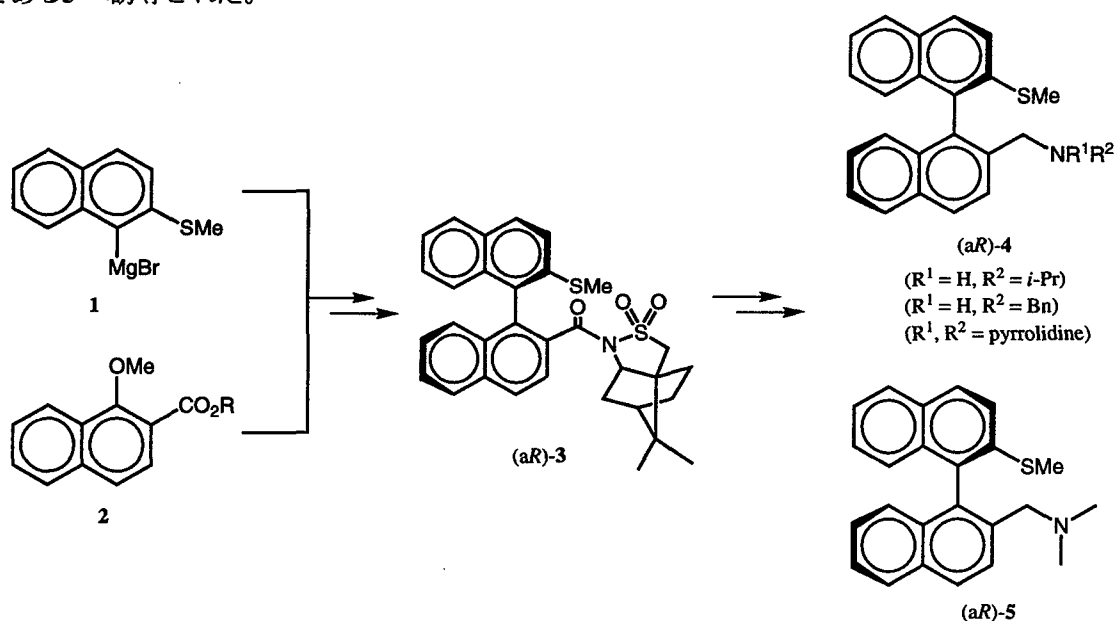
以上の考察から、遷移金属への高い配位能力を有する硫黄原子を導入したピアリール型化合物の合成を行い、更に配位子としての不斉反応への応用を検討した。

第2章 2-硫黄置換-1,1'-ビナフタレン化合物の合成

本学工学部宮野研究室において、これまでに芳香環上のエステル基、ジフェニルホスフィノイル基が、 α -位のメトキシ基を芳香族求核置換反応に対して強く活性化し、種々の求核試薬と置換することを見いだしている。またこの反応において、求核試薬としてナフチルGrignard試薬を用いて容易にビナフタレン骨格を合成している。そこで、上述の芳香族求核置換反応を鍵反応として、硫黄原子を持った新規な光学活性ビナフタレン化合物を合成した。

2位に硫黄原子を有するGrignard試薬(1)を求核試薬としてエステル体(2)と芳香族求核置換反応を行い、ビナフタレン骨格を構築したのち、(S)-(-)-カンファーサルタムを導入し3とした。ジアステレオマーである3はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる光学分割を経て、種々のアミンを導入した4、チオール

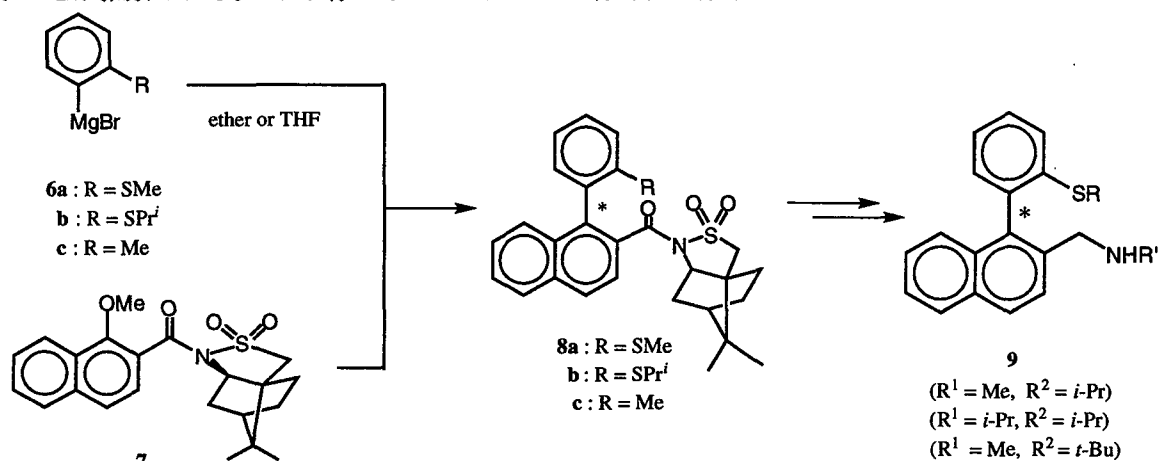
である5へ誘導された。



第3章 2-硫黄置換-1,1'-フェニルナフタレン化合物の不斉合成

第2章で得られた知見から、ナフチルGrignard試薬に変えて、より立体的に小さなフェニルGrignard試薬を用いることで軸不斉ビアリール骨格の共役付加反応による不斉構築が可能であると考え、これを検討した。

硫黄原子上に種々のアルキル基を導入したフェニルGrignard試薬(6)を用いて反応を行ったところ、置換基(R)がSMe, SPr, Meのように比較的小さいGrignard試薬を用いた場合、収率、選択性とも良い値で目的生成物(8)が得られることが判った。この反応が硫黄原子を導入したナフチルGrignard試薬を用いた場合には極めて低収率であったことを考えると、Grignard試薬の大きさは反応に対して非常に大きい影響を持っていることが推察される。8より様々なベンジルアミン体(9)が誘導された。



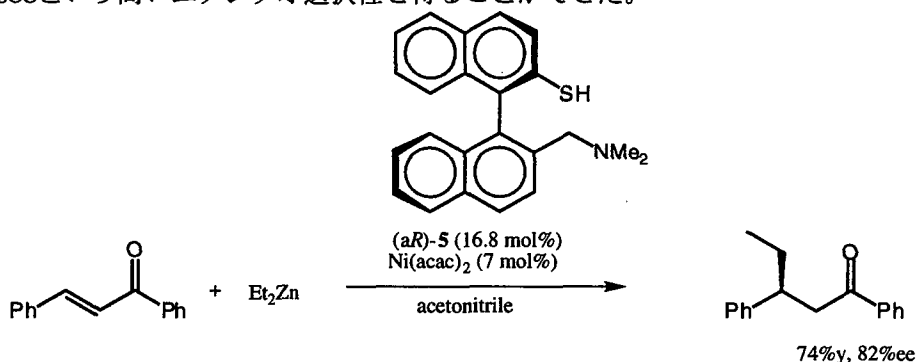
次に化合物8の絶対構造はNMRの化学シフトから決定された。即ち、フェニルナフタレン骨格に(S)-(-)-カンファーサルタムが導入された化合物8に関して、カンファーサルタムの2つのメチル基の化学シフトに注目し、軸に関するジアステレオマー同士をそれぞれ比較検討した結果、軸不斉の向きによるメチル基とフェニル基の関係がフェニル基による遮蔽効果の強度の違いとして化学シフトに現れることが判った。以上の考察より、フェニルナフタレン骨格を持った8において第一溶出部がaS体、第二溶出部がaR体の絶対構造を持つと推定した。

第4章 硫黄を含む軸不斉ビアリール配位子を用いた遷移金属錯体を触媒とする不斉共役付加反応

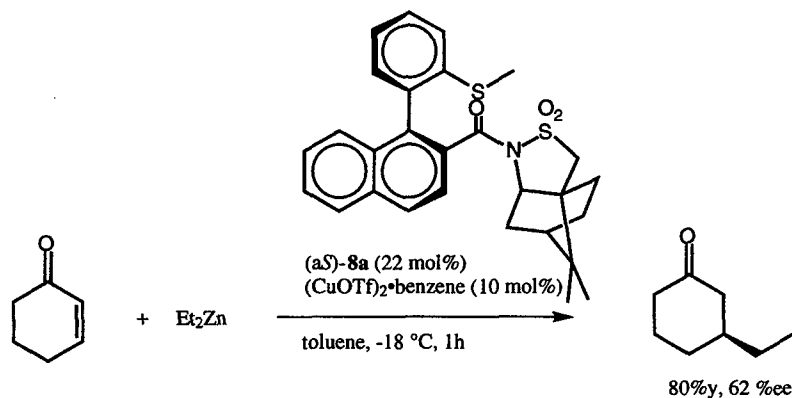
α, β -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応は、直接的にカルボニル基の β 位に炭素-炭素結合の形成を可能とする有用な反応である。しかし、不斉合成において高い不斉誘起を実現することが最も困難な反応でもある。

そこで合成した様々な配位子を用いて遷移金属錯体を調製し、これを触媒として不斉共役付加を検討した。反応におけるアルキル化剤として、触媒の非存在下においては反応が進行しないジアルキル亜鉛試薬を用い、遷移金属には容易に入手可能なNiとCuを用いることとした。

様々な検討の結果、**5**を配位子としてNiとの錯体を調製し、これを用いてカルコンへの不斉共役付加を行った反応で、82%eeという高いエナンチオ選択性を得ることができた。



また、**8a**のカラムクロマトグラフィーの第一溶出部である(aS)-**8a**を配位子として用い、 CuOTf との錯体を用いて2-シクロヘキセノンへの不斉共役付加反応を行い、62%eeというエナンチオ選択性を得ることができた。



このようなスルホンアミドを配位子とする共役付加反応の例はなく、また不斉反応としてもこれが最初の例である。

これらの優れたエナンチオ選択性は、遷移金属との親和性に優れた硫黄原子がビアリール骨格の不斉識別能を生かすことができたためであると考えられる。

第5章 総括

本研究の内容について総括した。

第6章 実験の部

実験の詳細について記述した。

審査結果の要旨

有機合成において不斉合成は重要な課題の一つであり、その中でも高いエナンチオ選択性を与える触媒的不斉反応の開拓は最先端の課題である。著者は遷移金属と親和性の高い硫黄原子に着目し、2位に種々の硫黄官能基を持つ軸不斉2'-アミノメチル-1,1'-ビアリール配位子を新規に設計し、その合成法を確立した。続いてこの配位子と遷移金属のNiおよびCuを組み合わせた錯体の不斉識別能を検討し、この錯体を触媒とする不斉共役付加反応で、高いエナンチオ選択性の発現に成功した。本論文は、この研究成果についてまとめたもので、全文6章よりなる。

第1章は序論であり、本研究の背景、及び目的を述べている。

第2章では芳香族求核置換反応を鍵反応として、2位に硫黄原子を有する軸不斉1,1'-ビナフタレン配位子の合成法を検討し、さらに(S)-(-)-カンファースルタムを用いる光学分割、及びCDによる絶対構造の決定を行っている。この硫黄置換ビナフタレン骨格の不斉構築では、ナフタレン骨格に不斉源を導入した基質による芳香族求核置換反応で様々な知見を得ると共に、この反応の限界も言及している。さらに、配位子合成の途上で得られた含硫黄新規5環性化合物についても言及している。

第3章では硫黄原子を有する軸不斉1,1'-フェニルナフタレン配位子の合成法について述べている。軸不斉フェニルナフチル骨格合成では、不斉カップリング反応による構築が可能であることを見出し、これを利用した種々の配位子の合成法を確立した。また、この種のフェニルナフタレン化合物における絶対構造については、そのNMRの化学シフトから推測が可能であることを示唆している。

第4章では、合成された種々の軸不斉ビアリール化合物を配位子とする遷移金属錯体を調製し、これを触媒とする不斉共役付加反応を検討したことを述べている。この中で、チオール基を持つビナフタレン配位子は、Ni錯体を触媒とするカルコンとジエチル亜鉛の反応で、82%eeの高いエナンチオ選択性を得ている。また不斉発現が困難なことで知られているシクロヘキセノンとの反応では、スルホンアミド基を持つフェニルナフタレン配位子を用いて、最高62%eeのエナンチオ選択性を得ている。スルホンアミド基による不斉誘導はこれが最初の例で、不斉配位子の設計に重要な知見を与えた。また、それぞれの反応における不斉誘導機構についても考察している。

第5章は総括であり、第6章は実験の部である。

以上要するに本論文は、光学的に純粋な2-硫黄置換2'-アミノメチル-1,1'-ビアリール骨格の合成法を確立し、また、それを配位子とした不斉共役付加反応で、高いエナンチオ選択性が発現できることを見い出している。これによって、軸不斉ビアリール骨格の高い不斉識別能の有効性が示され、硫黄原子の遷移金属に対する高い親和性が配位原子として極めて有効であることを実証している。これらの知見は、今後の触媒的不斉反応の設計に極めて有用である。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として合格と認める。